

補助人工心臓における後天性フォンウィルブランド症候群の病態解明と検査体系の開発に関する研究

著者	坂爪 公
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3752号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124154

氏 名	さかつめ こう 坂爪 公
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	補助人工心臓における後天性フォンウィルブランド症候群の病態解明と検査体系の開発に関する研究
論文審査委員	主査 教授 齋木 佳克 教授 堀内 久徳 教授 張替 秀郎 教授 清水 律子

論 文 内 容 要 旨

【背景・目的】

後天性フォンウィルブランド症候群は、止血必須因子である von Willebrand 因子 (vWF) 高分子多量体がずり応力依存的に特異的分解酵素である ADAMTS13 によって分解され、減少することで発症する止血異常症である。左室補助人工心臓 (Left ventricular assist device; LVAD) 治療においては、その高速回転するポンプの中で産み出される高ずり応力によって後天性フォンウィルブランド症候群を生じ、これが出血合併症に関与しているとされている。後天性フォンウィルブランド症候群は vWF 高分子多量体の欠損によって診断されるが、その重症度に関しては明確な基準は定まっておらず、出血合併症と後天性フォンウィルブランド症候群とが真に関連するかどうかは未だ明らかになっていない。以上を解決するために、我々は、健常人の vWF 高分子多量体量を 100% とした時の患者の高分子多量体量を比として表す、vWF large multimer index という新規の定量的評価の指標を導入して、患者検体の解析を行い、出血合併症との相関を評価した (研究①)。

また後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度は LVAD の機種、又は回転数などの機種設定により異なるが、実に患者ごとに様々に異なっている。そこで我々は、後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度、すなわち vWF 多量体の脆弱性に関して個体差があるという仮説を立てた。本仮説を実証するために、高ずり応力負荷装置を用いて、in vitro で定量的にずり応力を血液に負荷することによる Index の変化について評価を行なった (研究②)。

【方法】

研究①：2011～2017 年に当院で植込型 LVAD を新規に装着した患者 41 人について vWF 多量体解析を行い、Index を算出し、出血合併症との関連性を検討した。

研究②：試料は健常人のヒト血液を用い、温度は 37℃ とした。6.0ml の抗凝固血液試料に、高ずり応力負荷装置により、ずり応力の指標としてずり速度 ($\sim 45,000 \text{ s}^{-1}$) と暴露時間を変化させて負荷し、vWF 高分子多量体量の変化を Index にて定量評価した。

【結果】

研究①：41 人全ての患者において、vWF 高分子多量体の欠損を認めた。術後観察期間は 708 ± 442 日であり、過度の抗凝固療法を行われていた症例はなかったが、12 人の患者 (29%) に消化管出血を認めた。Index の値は、消化管出血症例 ($25.0 \pm 10.3\%$)、非出血例 ($37.5 \pm 17.8\%$) であり、消化管出血症例は有意差をもって低値であった ($p=0.008$)。また全出血症例の Index は 40% 以下であった。

研究②：暴露時間を 30s とし、ずり速度を $20,000 \text{ s}^{-1} \sim 45,000 \text{ s}^{-1}$ まで変化させた結果は、ず

(書式 1 2)

り速度の大きさに相関して減少しており、その値は植込型 LVAD 患者 (Index; $33.8 \pm 16.8\%$) と近似した値を示していた。ずり速度を $45,000 \text{ s}^{-1}$ として暴露時間を 20~120s まで 20s 毎に変化させた結果も暴露時間に相関して減少した。

【結論】

研究①: LVAD 植込み後の消化管出血リスクは、Index で表される血液学的重症度によって表される可能性がある。

研究②: ずり応力負荷後の vWF large multimer 欠損率の個体差を求めるまでは至っていないが、高ずり応力負荷装置と Index による定量的評価を組み合わせることで、LVAD 装着後に発症する後天性フォンウィルブランド症候群の重症度を装着前に予測できる可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目補助人工心臓における後天性フォンウィルブランド症候群の病態解明と検査体系の開発
に関する研究.....

所属専攻・分野名医科学.....専攻・.....心臓血管外科学.....分野

学籍番号.....B4MD5066.....氏名坂爪 公.....

本論文は、植込型補助人工心臓装着術後の出血合併症の主因である、後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度について定量的評価法を確立し、さらに出血合併症へと至る重症度の閾値を定義している。植込型補助人工心臓治療における出血合併症は感染症と並ぶ、主要な合併症であり、その発症機序の一つである後天性フォンウィルブランド症候群の病態解明に迫った本論文の臨床的意義は大きい。また、新規のずり応力負荷装置と、定量的評価法と組み合わせることで、生体外で後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度判定を可能とする検査体系を開発している。現在、植込み手術前に後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度を予測することは不可能であり、本検査によって得られる情報が今後の人工心臓医療の発展に大いに寄与すると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。